

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

U.S. Patent Application
"Electrode arrangements for generating functional field
barriers in microsystems"


Summary of DE 195 00 660

DE 195 00 660 concerns the movement, collection, repulsion and aggregation of microscopically small particles or biological cells at the end of antenna tips. The antenna tips form electrode arrangements in microsystems with typical dimensions in μm range. The technique disclosed in DE 195 00 660 allows the particle manipulation with one electrical feeding connection (reference No. 12, 21, see figures 1, 2).

DE 195 00 660 represents technological background with regard to the above U.S. patent application only. DE 195 00 660 does not disclose a microsystem with microelectrodes having a predetermined constant curvature or a plurality of segmented electrode sections with predetermined angles in relation to the flow direction in a channel as claimed in the above U.S. patent application.

THIS PAGE BLANK (USPTO)



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 195 00 660 A 1**

⑤1 Int. Cl. 6:
B 01 D 57/02
B 01 J 19/08
C 12 M 1/42
C 12 N 13/00
H 01 Q 1/00

⑳ Aktenzeichen: 195 00 660.7
㉔ Anmeldetag: 12. 1. 95
㉕ Offenlegungstag: 13. 6. 96

DE 195 00 660 A 1

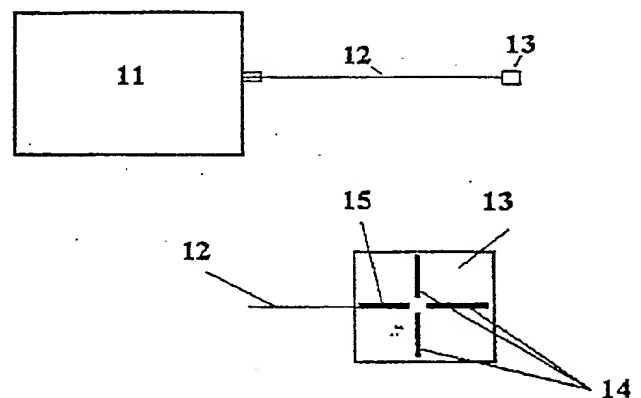
③0 Innere Priorität: ③2 ③3 ③1
10.12.94 DE 94 20 739.9

㉚ Anmelder:
Fuhr, Günter, Prof. Dr., 13127 Berlin, DE; Voigt,
Andreas, Dr., 10115 Berlin, DE

㉚ Erfinder:
gleich Anmelder

⑤4 Mikropartikelmanipulation an freien Antennenspitzen

⑤7 Die vorliegende Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Verfahren zur Bewegung, Sammlung, Abstoßung oder Aggregatbildung von mikroskopisch kleinen Teilchen oder lebenden Zellen, im folgenden Mikropartikel genannt, an Antennenspitzen. Die Antennenspitzen bilden ultraminiaturisierte Elektrodenanordnungen mit typischen Abmessungen im Mikrometer- oder Submikrometerbereich, insbesondere planare und 3-dimensionale Halbleitermikrostrukturen. Das Verfahren und die Vorrichtung sind dadurch ausgezeichnet, daß nur ein elektrischer Anschluß für die Mikrostruktur erforderlich ist und keine Frequenzanpassung der Antenne vorliegen muß.



DE 195 00 660 A 1

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Verfahren zur Manipulation, Bewegung, Sammlung, Separation, Abstoßung, Formung und Aggregatbildung mikroskopisch kleiner Partikeln in einer Ultramikroelektrodenanordnung durch HF-Wechselfelder.

Dem Stand der Technik entsprechen Anordnungen, die hochfrequente elektrische Signale an mindestens 2 Elektroden benutzen, um Mikropartikeln und Zellen in flüssigen Medien zu sammeln, zu separieren oder zu Aggregaten zusammenzufügen (POHL, Dielectrophoresis, Cambridge University Press, 1978). Die Kräfte, die diese Teilchenbewegungen bewirken, entstehen aus der Wechselwirkung der Oberflächenpolarisationsladungen mit dem zwischen den Elektroden erzeugten Feld. Entsprechend der Polarität unterscheidet man anziehende (positive Dielectrophorese) und abstoßende (negative Dielectrophorese) Kräfte (POHL, ebenda). In der Regel werden 2 oder mehr Elektroden mit einem Generatorausgang verbunden, so daß zumindest auch 2 Zuleitungen und bei Multielektrodenanordnungen elektrische Zwischenverknüpfungen erforderlich sind. Die elektrisch induzierten Kräfte sind um so wirksamer, je stärkere Inhomogenitäten der elektrischen Felder in den Mikropartikelsuspensionen erzeugt werden können. Das kann besonders gut erreicht werden, wenn ultraminiaturisierte Elektroden, insbesondere solche, die mit den Methoden der Halbleiterstrukturierungstechnologien hergestellt werden, benutzt werden (SCHNELLE, TH. et al., Biochim. Biophys. Acta 1157 (1993) 127–140, FUHR, G. et al., Sensors & Actuators A, 41–42 (1994) 230–239). Für viele Aufgaben, z. B. Implantation oder in schwierigen Umgebungslösungen (Sensoren der Umwelttechnik) werden die Vorteile der Miniaturisierung durch die kaum zu miniaturisierenden elektrischen Zuleitungskabel wieder aufgehoben.

Einen Ausweg bieten Sender- und Empfängersysteme, wie sie von KÜPPERS & ZIMMERMANN, FEBS 1009, 323–329 (1983) bzw. KÜPPERS, DIETRICH und ZIMMERMANN, Z. Naturforsch. 39c, 973–980 (1984) beschrieben wurden. Hier wird der Generator an eine Antenne angekoppelt und die eigentliche Elektrodenanordnung wird an eine Empfangsantenne angeschlossen. Die Autoren haben mit dieser Anordnung versucht zu beweisen, daß Zellen im Urozean durch in Erzblöcken aufgenommene elektrische Wellen nach Blitzeinschlag fusionieren können. Der Nachteil der Elektrodenverknüpfung und des mehrpoligen Anschlusses der Mikroelektrodenanordnung an die Empfangsantenne bleibt auch bei dieser Anordnung erhalten. Hinzu kommt, daß eine Anpassung der Antennen an die Frequenzen der elektromagnetischen Wellen zusätzlichen Aufwand und feste Elektrodengeometrien erfordern. Frequenzen im kHz- und niederen MHz-Bereich lassen sich aufgrund ihrer Wellenlänge (einige 100 m bis zu einigen 10 m) nur sehr ineffektiv übertragen.

Durch die immer kleiner werdenden Chips, die zunehmend für Zellmanipulationszwecke, aber auch zum Freihalten von kleinen Oberflächen von Sensoren eingesetzt werden, besteht ein wachsender Bedarf, die Frage der elektrischen Zuführungskabel zu vereinfachen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein Verfahren und eine Vorrichtung zu entwickeln, die starke Kräfte in Ultramikroelektrodenanordnungen erzeugen, dies allerdings mit nur einer elektrischen Zuführung und ohne Sender-Empfänger-Anpassung. Die Anordnung soll geeignet sein, die üblicherweise verwendeten Multi-

elektrodenanordnungen zu betreiben und auf diesem Weg über dielektrophoretische Kräfte Mikropartikeln zu separieren, zu bewegen oder zu Aggregaten zu formieren. Diese Aufgabe wird durch ein Verfahren und eine Vorrichtung gemäß der unabhängigen Ansprüche gelöst. Dabei wird die Ultramikroelektrodenanordnung als Spitze einer Sendeantenne benutzt, so daß das System ohne kabelförmigen Erdanschluß mit Frequenzen im kHz- und MHz-Bereich betrieben werden kann.

Die Vorrichtung und das Verfahren umfassen die Bewegung mikroskopischer Teilchen, ihre Separation, Formung zu Aggregaten, Freihaltung von elektroden-nahen Bereichen und das Trapping von Mikropartikeln. Unter Mikropartikeln werden auch Moleküle, Zellen und Viren verstanden.

Vorteilhafte Ausführungsformen ergeben sich aus dem Anschluß nur einer Elektrode aus einem Multielektrodenarray oder dem Zusammenschluß mehrerer Elektroden an nur eine Zuleitung. Die extreme Miniaturisierung der Elektroden (Mikrometer- oder sogar Submikrometerabmessungen in mindestens 2 Dimensionen) führt zu einer starken Bündelung der Feldlinien an den Elektrodenenden, die die Antennenspitze bilden. Neu ist, daß kein Erdanschluß oder eine Rückführung zur Antenne oder dem Generator notwendig ist. Da die anderen, nicht angeschlossenen Elektroden je nach Anordnung eine virtuelle Masse bilden, die auf einem vom Generator unterschiedlichen Potential liegen kann, lassen sich stark inhomogene Felder in analoger Weise nutzen, wie in den konventionellen Systemen. Es ist offensichtlich, daß auch kein Sender-Empfänger-Prinzip angewendet wird, da in diesem Sinne gar kein Empfänger existiert. Demzufolge ist auch eine Anpassung der Antenne in weiten Bereichen unkritisch. Die Zuführung zur Ultramikroelektrodenanordnung muß deshalb auch nicht einer konventionellen Elektrode entsprechen, sondern kann eine normale, auch isolierte Kabelzuführung sein.

Beschreibung der Figuren:

In Fig. 1 ist die Vorrichtung als Blockschaltbild skizziert. Ein Generator (11) wird über ein Kabel (12) an eine Ultramikroelektrodenstruktur (13) angeschlossen. Diese kann aus vielen Elektroden (14, 15) auf einem Halbleiter- oder Glasträger (13) bestehen, wobei nur eine (oder einige) Elektrode(n) (15) angeschlossen ist (sind). Das Ultramikroelektroden-system bildet somit die Spitze der Antenne, so daß elektromagnetische Wellen über sie stark inhomogen in mikroskopischen Dimensionen angekoppelt werden können. Verwendet man nun physiologische Medien (z. B. Zellkulturmedien), so lassen sich die Zellen über abstoßende Kräfte von den Elektroden fernhalten. Die Elektroden bleiben mikropartikelfrei, was für medizinisch-technische, biotechnologische und pharmakologische Testsysteme und Sensoren von Interesse ist.

Fig. 2 zeigt das Bild einer 4-Elektrodenanordnung bei Auftreten negativer Dielectrophorese (Abstoßung) von Zellen (23) von den Elektroden (21, 22). Auch hier ist nur die Elektrode (21) mit dem Generator verbunden und bildet die Antennenspitze.

Fig. 3 zeigt die mikroskopische Spitze (31) einer Antenne, eingetaucht in eine Partikelsuspension (32). Auch hier treten Felddivergenzen auf, die zur Abstoßung (unter anderen Randbedingungen auch zum Anziehen von Partikeln) genutzt werden kann. Die typischen Abmessungen des abgebildeten Systems liegen bei einigen Zehn Mikrometern oder darunter (bis in den nm-Bereich).

1. Vorrichtung zur Manipulation mikroskopisch kleiner Partikeln durch hochfrequente Wechselfelder, die eine Mikroelektrodenanordnung aufweist, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine oder mehrere Elektroden eines Ultramikroelektrodensystems mit typischen Elektrodenenden im Mikrometer- und/oder Submikrometerbereich die Spitze einer masselosen Antenne für hochfrequente a.c.-Signale bilden, die mit einem Hochfrequenzsignal von einem Generator beaufschlagt wird. 5
2. Vorrichtung zur Manipulation mikroskopisch kleiner Partikeln durch hochfrequente Wechselfelder, die eine Mikroelektrodenanordnung aufweist gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikroelektrodenanordnung über eine einpolige Leitung mit dem Generator elektrisch verbunden ist. 10
3. Vorrichtung zur Manipulation mikroskopisch kleiner Partikeln durch hochfrequente Wechselfelder, die eine Mikroelektrodenanordnung aufweist gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Enden der mindestens einen Elektrode die Spitze der Antenne bilden, über die das HF-Signal abgestrahlt wird. 15
4. Vorrichtung zur Manipulation mikroskopisch kleiner Partikeln durch hochfrequente Wechselfelder, die eine Mikroelektrodenanordnung aufweist gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Dimensionen der Antennenspitzen im Mikrometer- oder Submikrometerbereich liegen. 20
5. Vorrichtung und Verfahren zur Manipulation mikroskopisch kleiner Partikeln durch hochfrequente Wechselfelder, die eine Mikroelektrodenanordnung aufweist gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Elektroden eine Zellsuspension oder Mikropartikelsuspension umgibt. 25
6. Vorrichtung und Verfahren zur Manipulation mikroskopisch kleiner Partikeln durch hochfrequente Wechselfelder, die eine Mikroelektrodenanordnung aufweist gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Elektrodenenden im Submikrometerbereich beabstandet sind und die Partikeln Moleküle umfassen. 30
7. Vorrichtung zur Manipulation mikroskopisch kleiner Partikeln durch hochfrequente Wechselfelder, die eine Mikroelektrodenanordnung aufweist gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Elektrodenysteme mit den Methoden der Halbleiterstrukturierung hergestellt sind und insbesondere dünne Metallschichten auf Halbleiterflächen umfassen. 35
8. Vorrichtung zur Manipulation mikroskopisch kleiner Partikeln durch hochfrequente Wechselfelder, die eine Mikroelektrodenanordnung aufweist gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß eine Ultramikroelektrodenstruktur, die als Spitze einer Empfangsantenne benutzt oder auch elektrisch unangeschlossen in die Nähe einer ansonsten in der Geometrie und Größe frei wählbaren Antennenspitze gebracht wird. 40
9. Vorrichtung zur Manipulation mikroskopisch kleiner Partikeln durch hochfrequente Wechselfelder, die eine Mikroelektrodenanordnung aufweist gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß 45

die Antenne und die zweite Mikroelektrodenstruktur eine 3-dimensionale Anordnung bilden, so, daß ein Feldkäfig für die Mikropartikel entsteht.

10. Vorrichtung zur Manipulation mikroskopisch kleiner Partikeln durch hochfrequente Wechselfelder, die eine Mikroelektrodenanordnung aufweist gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als HF-Signal hochfrequente Wechselspannungen, wie Sinus-, Rechteck- oder Dreieckssignale über die eine Zuleitung angelegt werden.

11. Vorrichtung und Verfahren zur Manipulation mikroskopisch kleiner Partikeln durch hochfrequente Wechselfelder, die eine Mikroelektrodenanordnung aufweist gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den Ultramikroelektroden eine tiefgekühlte Flüssigkeit oder ein bei tiefen Temperaturen verflüssigtes Gas befindet, das die Partikeln enthält.

12. Vorrichtung und Verfahren zur Manipulation mikroskopisch kleiner Partikeln durch hochfrequente Wechselfelder, die eine Mikroelektrodenanordnung aufweist gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen den Elektroden ein Gel oder eine stark viskose Flüssigkeit befindet.

13. Vorrichtung zur Manipulation mikroskopisch kleiner Partikeln durch hochfrequente Wechselfelder, die eine Mikroelektrodenanordnung aufweist gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine weitere Antenne, die durch mindestens eine weitere Elektrode gebildet wird und mit mindestens einem weiteren Generator elektrisch verbunden ist.

14. Verfahren zur Manipulation mikroskopisch kleiner Partikeln durch hochfrequente Wechselfelder, die eine Mikroelektrodenanordnung aufweist gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch die Schritte

- Einbringen der Partikel in ein Umhüllungsmedium,
- Einführung mindestens einer Antenne mindestens teilweise in das Umhüllungsmedium mit den Partikeln und
- Zuführung eines HF-Signals an die mindestens eine Antenne.

15. Vorrichtung und Verfahren zur Manipulation mikroskopisch kleiner Partikeln durch hochfrequente Wechselfelder, die eine Mikroelektrodenanordnung aufweist gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch die Verwendung einer durch mindestens eine Elektrode eines Mikroelektrodensystems gebildeten Sendeantenne zur Manipulation mikroskopisch kleiner Teilchen bei der Durchführung eines therapeutischen oder diagnostischen Verfahrens oder für biotechnologische Zwecke.

16. Vorrichtung und Verfahren zur Manipulation mikroskopisch kleiner Partikeln durch hochfrequente Wechselfelder, die eine Mikroelektrodenanordnung aufweist gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch die Verwendung einer durch mindestens eine Elektrode eines Mikroelektrodensystems gebildeten Sendeantenne zum Freihalten einer Oberfläche von Partikeln, unter der sich ein Meßelement, insbesondere ein Sensor, befindet und/oder durch die eine Meßstrecke verläuft.

17. Vorrichtung und Verfahren zur Manipulation
mikroskopisch kleiner Partikeln durch hochfre-
quente Wechselfelder, die eine Mikroelektrodenan-
ordnung aufweist gemäß einem der vorhergehen-
den Ansprüche, gekennzeichnet durch die Verwen- 5
dung einer durch mindestens eine Elektrode eines
Mikroelektrodensystems gebildeten Sendeantenne
zum Trapping der Partikel, die Moleküle oder le-
bende Zellen umfassen können in Feldkäfigen oder
zum Bewegen dieser Partikeln. 10

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

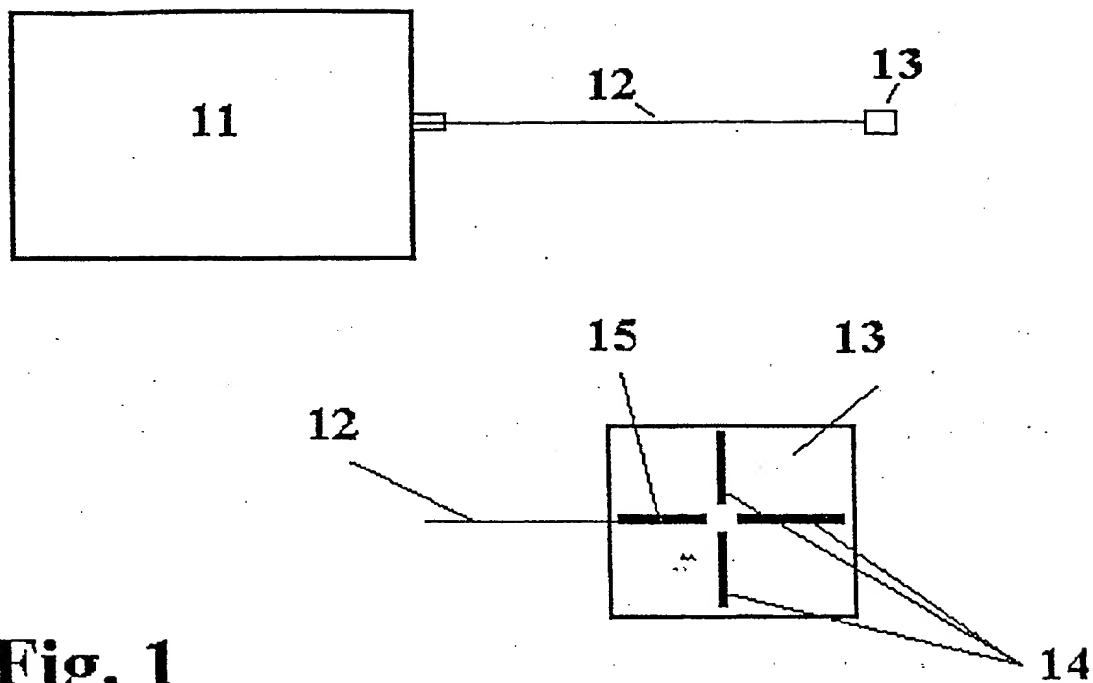


Fig. 1

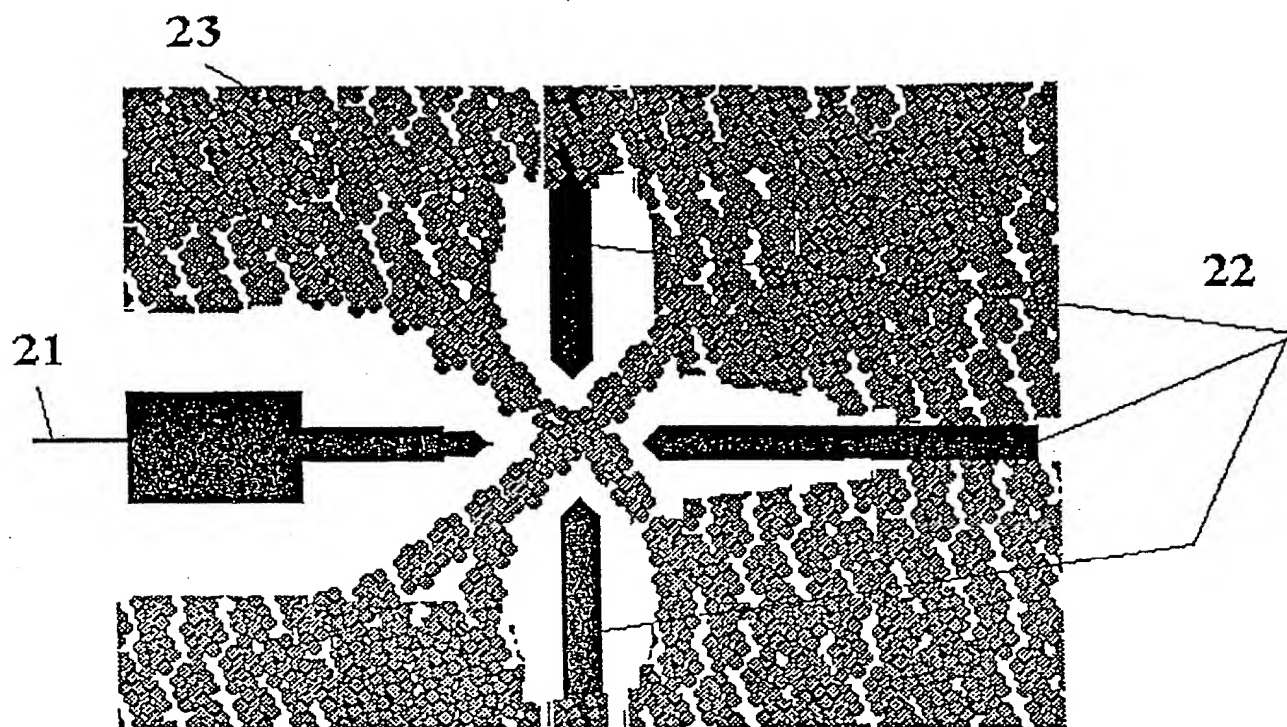


Fig.2

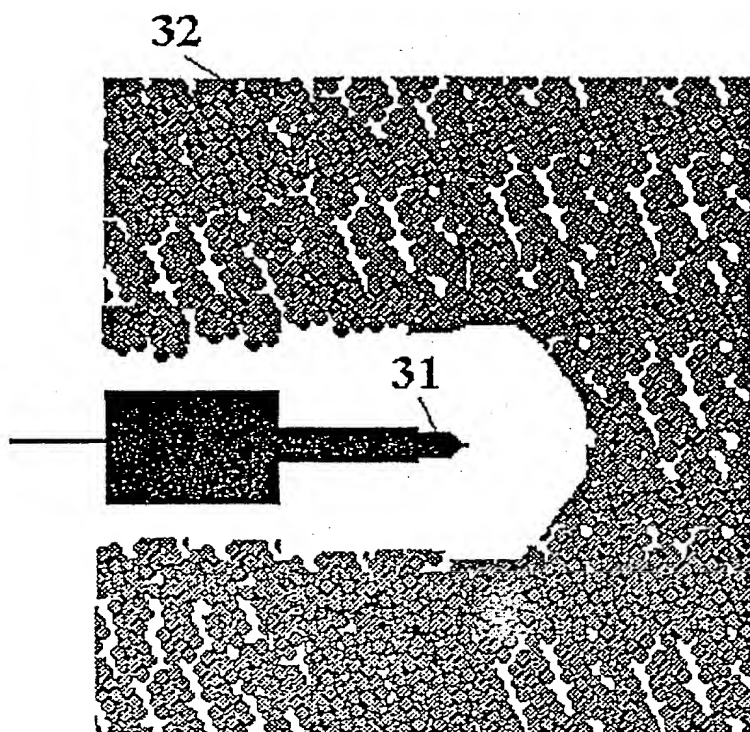


Fig. 3